

932.1291

**UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

Re: Application of: Pere DALMASES BARJOAN, et al.  
Serial No.: Not yet known  
Filed: Herewith  
For: PROCESS FOR PREPARING A  
PHARMACEUTICALLY ACTIVE COMPOUND  
AND FOR PREPARING ITS INTERMEDIATE

**LETTER RE PRIORITY**

Commissioner for Patents  
P. O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

April 22, 2005

Dear Sir:

Applicant hereby claims the priority of Spanish Patent Application No. P-200202502 filed October 31, 2002 through International Patent Application No. PCT/IB2003/004763 filed October 27, 2003, together with a verified English language translation of the Spanish priority document.

Respectfully submitted,

By: *Dona C. Edwards*  
Dona C. Edwards/  
Reg. No. 42,507

Steinberg & Raskin, P.C.  
1140 Avenue of the Americas, 15th Floor  
New York, NY 10036-5803  
Telephone: (212) 768-3800  
Facsimile: (212) 382-2124  
E-mail: sr@steinberggraskin.com

BOG PATENTE 22 APR 2005

18/03/10/532397  
4763  
A9



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGIA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

REC'D 05 NOV 2003

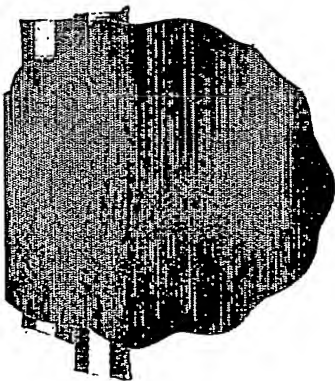
WIPO

PCT

## CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200202502, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 31 de Octubre de 2002.

Madrid, 17 de octubre de 2003



El Director del Departamento de Patentes  
e Información Tecnológica.

P.D.

CARMEN LENCE REIJA

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD <b>200202502</b>	
FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M. <b>02 OCT 31 10:18</b>	
FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.	
(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN <b>MADRID</b>	CÓDIGO <b>28</b>
(5) SOLICITANTE(S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL <b>LABORATORIOS VITA, S. A.</b>	NOMBRE
NACIONALIDAD <b>ESPAÑOLA</b>	CÓDIGO PAÍS <b>ES</b>
DNI/CIF <b>A08040099</b>	CNAE PYME
(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE	
DOMICILIO <b>Av. Barcelona, 69 Pol. Ind. de la Font Santa</b>	
LOCALIDAD <b>SANT JOAN DESPI</b>	
PROVINCIA <b>BARCELONA</b>	
PAIS RESIDENCIA <b>ESPAÑA</b>	
NACIONALIDAD <b>ESPAÑOLA</b>	
TELÉFONO	
FAX	
CORREO ELECTRONICO	
CÓDIGO POSTAL <b>08970</b>	
CÓDIGO PAÍS <b>ES</b>	
CÓDIGO NACION <b>ES</b>	
(7) INVENTOR (ES):	APELLIDOS
<b>BESSA BELLMUNT</b>	<b>JORDI</b>
<b>DALMASES BARJOAN</b>	<b>PERE</b>
NACIONALIDAD	CÓDIGO PAÍS
<b>ESPAÑOLA</b>	<b>ES</b>
<b>ESPAÑOLA</b>	<b>ES</b>
(8)	
<input type="checkbox"/> EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR	
<input checked="" type="checkbox"/> EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR	
(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:	
<input checked="" type="checkbox"/> INVENC. LABORAL	
<input type="checkbox"/> CONTRATO	
<input type="checkbox"/> SUCESIÓN	
(9) TÍTULO DE LA INVENCIÓN	
<b>PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UN COMPUESTO FARMACÉUTICAMENTE ACTIVO Y OBTENCIÓN DE SU INTERMEDIO.</b>	
(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:	
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR	
FECHA	
(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:	CÓDIGO PAÍS
PAIS DE ORIGEN	NÚMERO
	FECHA
(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES	
(15) AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLENSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)	
<b>Ponti Sales, Adelaida, 388/3, Consell de Cent, 322, Barcelona, Barcelona, 08007, España</b>	
(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:	FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE
<input checked="" type="checkbox"/> DESCRIPCIÓN. Nº DE PÁGINAS: <b>11</b>	<b>Adelaida Ponti Sales</b>
<input checked="" type="checkbox"/> Nº DE REVINDICACIONES: <b>7</b>	<b>Colegiado Nº 320</b>
<input type="checkbox"/> DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS:	(VER COMUNICACIÓN)
<input type="checkbox"/> LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS:	
<input checked="" type="checkbox"/> RESUMEN	
<input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE PRIORIDAD	
<input type="checkbox"/> TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD	
<input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN	
<input checked="" type="checkbox"/> JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS DE SOLICITUD	
<input type="checkbox"/> HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA	
<input type="checkbox"/> PRUEBAS DE LOS DIBUJOS	
<input type="checkbox"/> CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN	
<input checked="" type="checkbox"/> OTROS: SOPORTE MAGNETICO	
FIRMA DEL FUNCIONARIO	
NOTIFICACIÓN DE PAGO DE LA TASA DE CONCESIÓN:	
Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1988	



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

P200202502

FECHA DE PRESENTACIÓN

02 OCT 31 10:18

## RESUMEN Y GRÁFICO

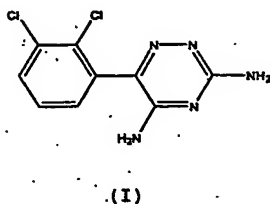
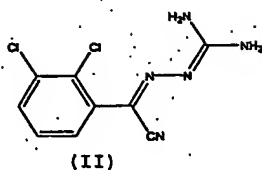
### RESUMEN (Máx. 150 palabras)

Procedimiento para la obtención de un compuesto farmacéuticamente activo y obtención de su intermedio

La invención proporciona un procedimiento para la obtención del intermedio 2-(2,3-diclorofenil)-2-(guanidinoimino)acetonitrilo de fórmula (II), que comprende la reacción del cianuro de 2,3-diclorobenzoylo con bicarbonato de aminoguanidina en medio no acuoso en presencia de ácido metanosulfónico con buenos rendimientos y cortos tiempos de reacción.

Dicho intermedio es útil para la obtención de la 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina de fórmula (I). La invención también se refiere a un procedimiento para la obtención de (I) con elevada pureza.

### GRÁFICO





12

## SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

P2000202502

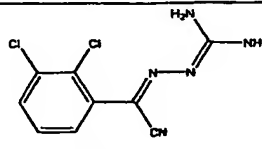
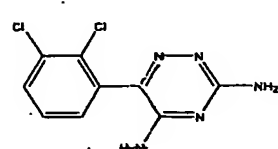
21 NÚMERO DE SOLICITUD

31 NÚMERO		DATOS DE PRIORIDAD		32 FECHA		33 PAÍS		22 FECHA DE PRESENTACIÓN	
								62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA	
71 SOLICITANTE (S) LABORATORIOS VITA, S. A.									
DOMICLIO Av. Barcelona, 69. Pol. Ind. de la Font Santa NACIONALIDAD ESPAÑOLA SANT JOAN DESPI 08970 BARCELONA ESPAÑA									
72 INVENTOR (ES) JORDI BESSA BELLMUNT, PERE DALMASES BARJOAN									
51 Int. Cl.						GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)			
54 TÍTULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UN COMPUESTO FARMACÉUTICAMENTE ACTIVO Y OBTENCIÓN DE SU INTERMEDIO.									
57 RESUMEN Procedimiento para la obtención de un compuesto farmacéuticamente activo y obtención de su intermedio  La invención proporciona un procedimiento para la obtención del intermedio 2-(2,3-diclorofenil)-2-(guanidinoimino)acetonitrilo de fórmula (II), que comprende la reacción del cianuro de 2,3-diclorobenzoilo con bicarbonato de aminoguanidina en medio no acuoso en presencia de ácido metanosulfónico con buenos rendimientos y cortos tiempos de reacción. Dicho intermedio es útil para la obtención de la 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina de fórmula (I). La invención también se refiere a un procedimiento para la obtención de (I) con elevada pureza.									



**SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

P 2000 20 2502

<b>(12)</b>		<b>(21) NÚMERO DE SOLICITUD</b>	
<b>(31) NÚMERO</b>	<b>DATOS DE PRIORIDAD</b>	<b>(32) FECHA</b>	<b>(33) PAÍS</b>
<b>(71) SOLICITANTE (S)</b> LABORATORIOS VITA, S. A.		<b>(22) FECHA DE PRESENTACIÓN</b>	
DOMICLIO Av. Barcelona, 69. Pol. Ind. de la Font Santa NACIONALIDAD ESPAÑOLA SANT JOAN DESPI 08970 BARCELONA ESPAÑA		<b>(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA</b>	
<b>(72) INVENTOR (ES)</b> JORDI BESSA BELLMONT, PERE DALMASES BARJOAN			
<b>(51) Int. Cl.</b>		<b>GRÁFICO (S)</b>	
<b>(54) TÍTULO DE LA INVENCION</b> PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UN COMPUESTO FARMACÉUTICAMENTE ACTIVO Y OBTENCIÓN DE SU INTERMEDIO.		 (II)	
		 (I)	
<b>(57) RESUMEN</b> Procedimiento para la obtención de un compuesto farmacéuticamente activo y obtención de su intermedio  La invención proporciona un procedimiento para la obtención del intermedio 2-(2,3-diclorofenil)-2-(guanidinoimino)acetonitrilo de fórmula (II), que comprende la reacción del cianuro de 2,3-diclorobenzóilo con bicarbonato de aminoguanidina en medio no acuoso en presencia de ácido metanosulfónico con buenos rendimientos y cortos tiempos de reacción. Dicho intermedio es útil para la obtención de la 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina de fórmula (I). La invención también se refiere a un procedimiento para la obtención de (I) con elevada pureza.			

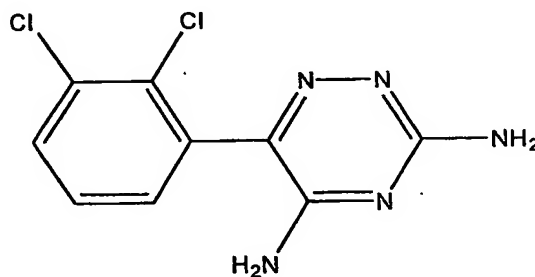
**Procedimiento para la obtención de un compuesto  
farmacéuticamente activo y obtención de su intermedio**

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la obtención de un intermedio útil en la obtención de un compuesto farmacéuticamente activo con propiedades antiepilépticas y a un procedimiento para la  
10 obtención de dicho compuesto farmacéuticamente activo.

**Antecedentes de la invención**

La patente EP 21121 describe 3,5-diamino-6-(fenilsustituidas)-1,2,4-triazinas que son activas en  
15 trastornos del sistema nervioso central, tales como trastornos psiquiátricos y neurológicos, siendo también particularmente útiles como anticonvulsivos, por ejemplo, en el tratamiento de la epilepsia. Entre ellos, el compuesto preferido es la 3,5-diamino-6-(2,3-  
20 diclorofenil)-1,2,4-triazina, de fórmula (I):

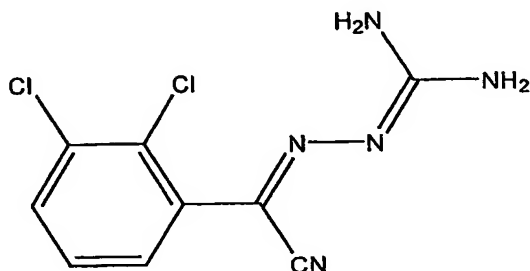


(I)

25

Este compuesto se conoce comúnmente como lamotrigina y se comercializa como antiepiléptico.

En dicha patente europea se describe la obtención de la lamotrigina a partir de la reacción del cianuro de 2,3-diclorobenzoilo con bicarbonato de aminoguanidina para dar lugar al intermedio 2-(2,3-5 diclorofenil)-2-(guanidinoimino)acetonitrilo, de fórmula (II):



(II)

10 el cuál por ciclación, en un alcohol alifático a reflujo en presencia de una base fuerte, rinde lamotrigina.

La obtención del intermedio de fórmula (II) por reacción de cianuro de 2,3-diclorobenzoilo con bicarbonato  
15 de aminoguanidina se lleva a cabo, en dicha patente EP 21121, en solución acuosa de ácido nítrico y en presencia de dimetilsulfóxido. Posteriormente, en las patentes EP 247892, EP 963980 y WO 0035888 se ha descrito la misma reacción para la obtención del intermedio de fórmula (II),  
20 pero en este caso, en solución acuosa de ácido sulfúrico y acetonitrilo como disolvente.

Sin embargo, el procedimiento descrito para la obtención de dicho intermedio presenta inconvenientes  
25 tanto de tipo medioambiental, puesto que utiliza disolventes tales como el dimetilsulfóxido y el acetonitrilo, como de tipo económico por tratarse de una reacción excesivamente lenta. En medio acuoso, en el que



se lleva a cabo la reacción, y en las condiciones descritas en dicho procedimiento, el cianuro de 2,3-diclorobenzoilo tiene tendencia a hidrolizarse y su reacción con bicarbonato de aminoguanidina es 5 excesivamente lenta, requiere de 2 a 7 días, después de los cuales sólo se ha obtenido un rendimiento que varía de 15% a 60%.

La solicitud de patente europea EP 1127873 tiene 10 por objeto mejorar dicho procedimiento de obtención del intermedio llevando a cabo la reacción en un medio no acuoso utilizando ácido polifosfórico y acetonitrilo como disolvente. Sin embargo, dicho procedimiento todavía presenta los mismos inconvenientes de tipo medioambiental, 15 puesto que también utiliza disolventes tóxicos, e inconvenientes económicos puesto que aunque se haya reducido el tiempo de reacción hasta aproximadamente 20 h, la reacción todavía sigue siendo lenta.

20 En la solicitud de patente internacional WO 0149669 se describe la misma reacción de obtención del intermedio de fórmula (II) a partir de cianuro de 2,3-diclorobenzoilo y bicarbonato de aminoguanidina, pero en este caso en presencia de ácido sulfúrico concentrado y 25 ácido *p*-toluenosulfónico en tolueno a 80°C. Sin embargo, si bien en dichas condiciones de reacción se consigue reducir el tiempo de reacción, es necesaria la utilización de temperaturas elevadas con los inconvenientes que ello representa, tales como la formación de subproductos de 30 descomposición o de degradación. Además, dicho procedimiento todavía presenta inconvenientes de tipo económico puesto que los rendimientos obtenidos son del orden del 50%.

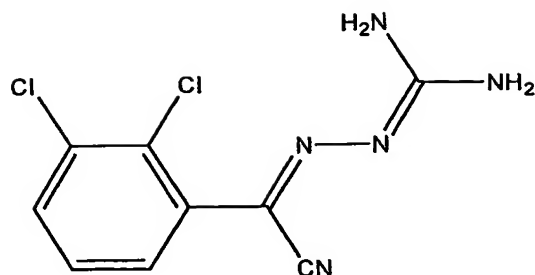
Por otro lado, en los procedimientos descritos anteriormente para la obtención del intermedio, una vez finalizada la reacción, se filtra directamente la suspensión ácida, sin tener en cuenta las trazas de ácido cianhídrico originado como subproducto de reacción.

La obtención de lamotrigina por ciclación del intermedio de fórmula (II), tal como se ha indicado anteriormente, se describió inicialmente en la patente EP 10 21121, en un alcohol a reflujo en presencia de una base fuerte. Con posterioridad se ha descrito dicha reacción de ciclación en alcohol alifático a reflujo en ausencia de base en las siguientes patentes europeas: EP 247892, EP 963980, EP 1127873. Sin embargo, para obtener un producto 15 final de elevada pureza, se ha descrito en las patentes EP 963980, WO 0035888 y WO 0149669, que tras dicha ciclación se requiere una o más etapas de recristalización, con los inconvenientes que ello conlleva, tales como pérdidas de rendimiento, después de las cuales sólo se llega a purezas 20 descritas de 99,1% o como máximo del 99,7%.

Por todo ello, y teniendo en cuenta los antecedentes descritos, continúa siendo necesario proporcionar un procedimiento de obtención del intermedio 25 de fórmula (II) y, por tanto, de la lamotrigina que sea rápido, económico y seguro y con buenos rendimientos.

#### **Descripción de la invención**

La presente invención proporciona, en un primer 30 aspecto, un nuevo procedimiento para la obtención del intermedio 2-(2,3-diclorofenil)-2-(guanidinoimino)acetonitrilo, de fórmula (II):



(II)

5

que comprende la reacción del cianuro de 2,3-diclorobenzoilo con bicarbonato de aminoguanidina, caracterizado porque se lleva a cabo en medio no acuoso en  
10 presencia de ácido metanosulfónico.

Sorprendentemente, los autores de la presente invención han encontrado que la utilización de ácido metanosulfónico en la obtención del intermedio de fórmula  
15 (II) no requiere de la presencia de otros disolventes como medio de reacción, con lo que el propio ácido actúa como medio de reacción dando lugar a buenos rendimientos y reducidos tiempos de reacción.

20 Por lo tanto, con el procedimiento de la invención se superan los problemas relacionados con la utilización de disolventes no recomendables a escala industrial debido a sus efectos nocivos en el medioambiente. Asimismo, ello permite disminuir el volumen de reacción.

25

Alternativamente, es posible también disolver el reactivo de partida, cianuro de 2,3-diclorobenzoilo, en un disolvente, tal que permita obtener disoluciones concentradas de cianuro de 2,3-diclorobenzoilo y en el

cual el intermedio de fórmula (II) no sea soluble, como por ejemplo tolueno.

Si bien, el procedimiento de la invención puede 5 llevarse a cabo en un margen de temperaturas de 20-80°C, es preferible que la reacción tenga lugar a una temperatura comprendida entre 30° y 60°C. Es decir, se trata de una reacción que transcurre a temperaturas suaves y, por lo tanto, de un procedimiento más económico.

10

Ventajosamente, el procedimiento de la invención permite la obtención del intermedio de fórmula (II) con rendimientos elevados, del orden del 80%, a temperaturas suaves, en sólo unas 5 h.

15

Preferentemente, el procedimiento de la invención comprende, una vez finalizada la reacción y antes de proceder al filtrado y aislamiento del intermedio 2-(2,3-diclorofenil)-2-(guanidinoimino)acetonitrilo, de fórmula 20 (II), por métodos convencionales, una etapa adicional que comprende adición de agua y posterior regulación del pH del medio hasta alcanzar un pH superior al pKa del ácido cianhídrico (9,31).

25

Preferentemente, la regulación del pH se lleva a cabo mediante la adición de una solución acuosa de una base fuerte, tal como de hidróxido sódico.

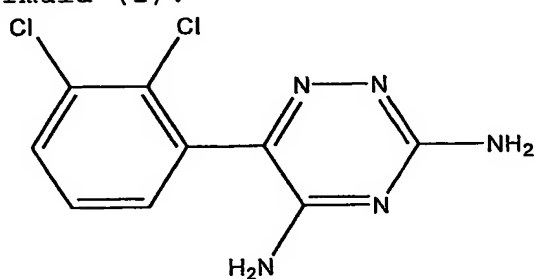
Ventajosamente, el hecho de regular el pH del 30 medio a un pH superior al pKa del ácido cianhídrico permite neutralizar las trazas de ácido cianhídrico generado en la reacción, lo que asegura un filtrado y aislamiento del producto de reacción en condiciones seguras.

35

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la obtención de lamotrigina que comprende la obtención del intermedio de fórmula II tal y como se ha definido en el primer aspecto de la invención.

5

Por lo tanto, un segundo aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la obtención de la 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, de fórmula (I):



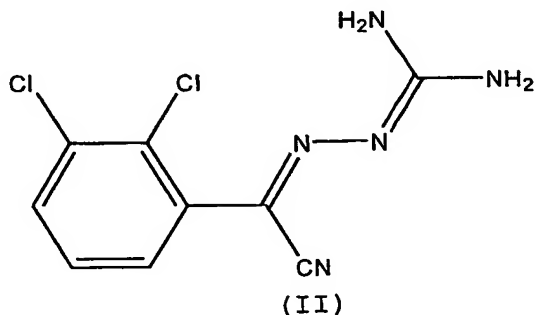
10

(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que comprende las siguientes etapas:

- 15 a) reacción de cianuro de 2,3-diclorobenzilo con bicarbonato de aminoguanidina en medio no acuoso en presencia de ácido metanosulfónico, para dar el intermedio 2-(2,3-diclorofenil)-2-(guanidinoimino)acetonitrilo, de fórmula (II):

20



(II)

b) ciclación del intermedio 2-(2,3-diclorofenil)-2-(guanidinoimino)acetonitrilo de fórmula (II) en un alcohol alifático o en una solución alcohol alifático/agua a reflujo y,

5

eventualmente, obtener una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Preferiblemente, dicha etapa b) se lleva a cabo en un alcohol alifático a reflujo. Más preferentemente, dicho alcohol alifático se selecciona de entre etanol e isopropanol.

Ventajosamente, la obtención de la 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina de fórmula (I) a partir del intermedio de fórmula (II) obtenido según el primer aspecto de la invención, permite llevar a cabo un procedimiento para la obtención del compuesto de fórmula (I) con rendimientos elevados y con una pureza muy elevada, hasta superior al 99,9%, sin necesidad de recrystalizar. Sólo precisa de un lavado para eliminar la posible coloración del producto final.

#### Parte Experimental

25

A continuación y a título explicativo aunque no limitativo de la invención se exponen los siguientes ejemplos.

#### EJEMPLOS DE SÍNTESIS

30 Ejemplo 1: 2-(2,3-diclorofenil)-2-(guanidinoimino)-acetonitrilo

Se añaden 400 g (2 moles) de cianuro de 2,3-diclorobenzoilo a una mezcla preparada a partir de 333,6 g

(2,45 moles) de bicarbonato de aminoguanidina en 800 mL de ácido metanosulfónico. Después de calentar la mezcla a 45°C durante 5 horas, se enfría a 10°C y se añaden lentamente 2,4 L de agua controlando la exotermia a 20-30°C. A continuación, se lleva la mezcla a pH 11 con una solución de NaOH 50%, se filtra, se lava el sólido con agua y se seca a 45°C para obtener 419,8 g (82 %) del producto del título.

10 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO),  $\delta$  (ppm): 6,5-6,9 (s, 4H,  $-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ ), 7,4 (t, 1H, ArH), 7,6 (d, 2H, ArH). P.f. = 180-183°C.

**Ejemplo 2: 2-(2,3-diclorofenil)-2-(guanidinoimino)-acetonitrilo**

15

A una mezcla preparada a partir de 4,2 g (0,031 moles) de bicarbonato de aminoguanidina en 10 mL de ácido metanosulfónico, se le añade una solución de 5 g (0,025 moles) de cianuro de 2,3-diclorobenzilo en 5 mL de tolueno. Después de calentar la mezcla a 45°C durante 10 horas, se enfría a 10°C y se añaden lentamente 30 mL de agua controlando la exotermia a 20-30°C. A continuación, se lleva la mezcla a pH 11 con una solución de NaOH 40%, se filtra, se lava el sólido con agua y se seca a 45°C para obtener 5,05 g (79 %) del producto del título.

**Ejemplo 3: 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina**

30 Se calienta a reflujo una mezcla formada por 100 g de cianuro de 2-(2,3-diclorofenil)-2-(guanidinoimino)-acetonitrilo obtenido en el ejemplo 1 y 1000 mL de etanol absoluto durante 6 h. Después de enfriar a 0-5°C se filtra la mezcla, se lava el sólido obtenido con 500 mL de etanol

absoluto a reflujo y se seca a 80°C en estufa de vacío obteniéndose 83 g (83%) del producto del título.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO),  $\delta$  (ppm): 6.4 (s, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 6,5-7,0 (s, 2H, 5  $-\text{NH}_2$ ), 7,3-7,5 (m, 2H, ArH), 7,7 (d, 1H, ArH). P.f.= 217°C.

Pureza (HPLC): superior a 99,9%.

10 **Ejemplo 4:** 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 3, pero utilizando 1200 mL de alcohol isopropílico en lugar de los 15 1000 mL etanol, se obtienen 90 g (90%) del producto del título.

**Ejemplo 5:** 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina

20

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 3, pero utilizando 500 mL de alcohol isopropílico y 188 mL de agua en lugar de los 1000 mL etanol, se obtienen 82 g (82%) del producto del título.

25

**Ejemplo 6:** 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina

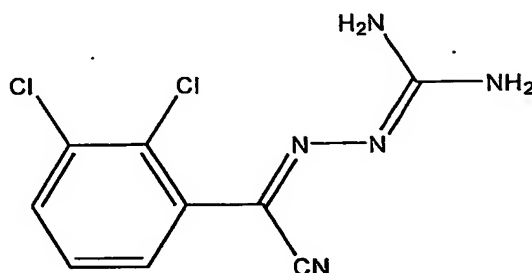
Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 3, pero 30 utilizando etanol 96% en lugar de etanol, se obtienen 90 g (90%) del producto del título.



## REIVINDICACIONES

5

1. Procedimiento para la obtención del intermedio 2-(2,3-diclorofenil)-2-(guanidinoimino)aceto-nitrilo, de fórmula (II):



10

(II)

que comprende la reacción del cianuro de 2,3-diclorobenzilo con bicarbonato de aminoguanidina, 15 **caracterizado** por el hecho de que se lleva a cabo en medio no acuoso en presencia de ácido metanosulfónico.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicha reacción se lleva 20 a cabo en un margen de temperaturas comprendido entre 20 y 80°C.

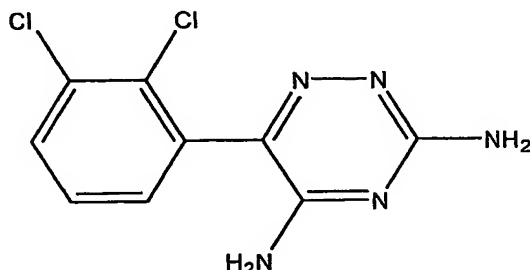
3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que dicha reacción se lleva 25 a cabo en un margen de temperaturas comprendido entre 30° y 60°C.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que, una vez finalizada la reacción, comprende una etapa adicional que consiste en:

- i) adición de agua; y
- 5 ii) regulación del pH del medio hasta alcanzar un pH superior al pKa del ácido cianhídrico.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado por el hecho de que en ii), dicha regulación  
10 del pH se lleva a cabo mediante la adición de una solución de hidróxido sódico.

6. Procedimiento para la obtención de la 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, de fórmula  
15 (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que  
20 comprende las siguientes etapas:

- a) obtención del intermedio 2-(2,3-diclorofenil)-2-(guanidinoimino)acetonitrilo, de fórmula (II), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5;
- b) ciclación de dicho intermedio de fórmula (II)  
25 en un alcohol alifático o en una solución alcohol alifático/agua a reflujo; y,

eventualmente, obtener una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, 5 caracterizado por el hecho de que dicho alcohol alifático utilizado en la etapa b) puede seleccionarse entre etanol e isopropanol.

VERIFICATION OF TRANSLATION

I undersigned, Ms. Montse LOPEZ

Of C. Consell de Cent, 322; 08007 Barcelona; Spain

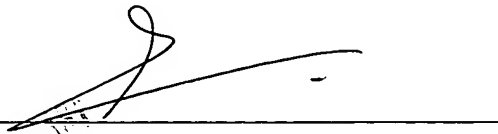
declare as follows:

1. That I am well acquainted with both the English and Spanish languages, and
2. That the attached document is a true and correct translation into English made by me to the best of my knowledge and belief of:

The Spanish patent n° P-200202502 filed on October 31, 2002

Barcelona, March 09, 2005

Signature of Translator: \_\_\_\_\_



SPANISH PATENTS AND TRADEMARKS  
OFFICE

OFFICIAL CERTIFICATE

I hereby certify that the annexed documents are an exact copy of the application for PATENT OF INVENTION number 200202502 filed with this Office on date October 31, 2002

Madrid, October 17, 2003

The Director of the Patents Department  
and Technological Information

(signature)  
CARMEN LENCE REIJA

[Seal of the  
Spanish Patents and  
Trademarks Office]

# SPANISH PATENTS AND TRADEMARKS OFFICE

[Stamp bearing: Files-Association of Industrial Property Agents]

APPLICATION NUMBER  
P200202502

INSTANCE OF APPLICATION FOR:

☒ PATENT OF INVENTION

☐ UTILITY MODEL

DATE AND HOUR OF FILING AT THE O.E.P.M.  
31 October 2002

(2) <input type="checkbox"/> ADDITIONAL APPLICATION <input type="checkbox"/> DIVISIONAL APPLICATION <input type="checkbox"/> CHANGE OF MODALITY <input type="checkbox"/> TRANSFORMATION <input type="checkbox"/> EUROPEAN APPLICATION	(3) PRINCIPAL OR ORIGINAL FILE MODALITY ..... APPLICATION NUMBER ..... FILING DATE ..... / ..... / .....	DATE AND HOUR OF FILING IN A PLACE OTHER THAN THE O.E.P.M.
	MODALITY ..... APPLICATION NUMBER ..... FILING DATE ..... / ..... / .....	(4) PLACE OF FILING CODE MADRID 28

(5) APPLICANT (S) SURNAME OR JURIDICAL DENOMINATION	NAME	NATIONALITY	COUNTRY CODE	D.N.I.
LABORATORIOS VITA, S.A.		SPANISH	ES	A08040099

(5) PARTICULARS OF THE FIRST APPLICANT

ADDRESS: Av. de Barcelona, 69, Pol. Ind. de la Font Santa

TOWN: SANT JOAN DESPI

PROVINCE: BARCELONA

COUNTRY OF RESIDENCE: SPAIN

NATIONALITY: Spanish

PHONE [ ]

POST CODE 08970

COUNTRY CODE [ES]

NATION CODE [ES]

(7) INVENTOR (S)	(8) <input type="checkbox"/> THE APPLICANT IS THE INVENTOR	(9) WAY OF OBTENTION OF RIGHTS
	<input checked="" type="checkbox"/> THE APPLICANT IS NOT THE INVENTOR OR SOLE INVENTOR	<input checked="" type="checkbox"/> EMPLOYER (S) <input type="checkbox"/> CONTRACT <input type="checkbox"/> SUCCESSION

SURNAMES	NAME	NATIONALITY	CODE
BESSA BELLMUNT	JORDI	SPANISH	ES
DALMASES BARJOAN	PERE	SPANISH	ES

(9) TITLE OF THE INVENTION

PROCESS FOR PREPARING A PHARMACEUTICALLY ACTIVE COMPOUND AND FOR PREPARING ITS INTERMEDIATE

(11) MICROBIOLOGICAL DEPOSIT ☐ YES ☐ NO

(12) OFFICIAL EXHIBITIONS: PLACE PLACE DATE

(13) PRIORITY DECLARATIONS

COUNTRY OF ORIGIN	CODE	NUMBER	DATE

(14) THE APPLICANTS REQUEST THE EXEMPTION OF THE PAYMENT OF TAXES PROVIDED IN ART. 162 L.P. ☐ YES ☐ NO

(15) REPRESENTATIVE	SURNAMES: PONTI SALES	NAME CODE Adelaida [388/3]
ADDRESS C. Consell de Cent, 322	TOWN Barcelona	PROVINCE POSTAL CODE Barcelona [08007]

(16) LIST OF ANNEXED DOCUMENTS	SIGNATURE OF THE OFFICIAL Adelaida Ponti Sales
<input checked="" type="checkbox"/> SPECIFICATION N° OF PAGES 11 <input checked="" type="checkbox"/> CLAIMS N° OF PAGES 7 <input type="checkbox"/> DRAWINGS N° OF PAGES <input type="checkbox"/> SEQUENCE LISTING <input checked="" type="checkbox"/> ABSTRACT <input type="checkbox"/> PRIORITY DOCUMENT <input type="checkbox"/> TRANSLATION OF PRIORITY DOCUMENT	<input type="checkbox"/> REPRESENTATION FORM <input type="checkbox"/> PROOFS <input checked="" type="checkbox"/> RECEIPT OF PAYMENT OF TAXES <input type="checkbox"/> SHEET OF COMPLEMENTARY INFORMATION <input checked="" type="checkbox"/> OTHER Magnetic support
NOTIFICATION OF PAYMENT OF THE GRANT FEES	SIGNATURE OF THE APPLICANT OR REPRESENTATIVE Adelaida Ponti Sales Associate no. 320

To the Director of the Spanish Patents and Trademarks Office  
 informacion@oeppm.es  
 www.oeppm.es

C/Panamá 1, 28071 MADRID

## ABSTRACT AND GRAPHIC

---

### ABSTRACT

#### PROCESS FOR PREPARING A PHARMACEUTICALLY ACTIVE COMPOUND AND FOR PREPARING ITS INTERMEDIATE

The invention discloses a method for preparing the intermediate 2-(2,3-dichlorophenyl)-2-(aminoguanidine)acetonitrile of formula (II), which comprises the reaction of 2,3-dichlorobenzoyl cyanide with aminoguanidine bicarbonate in non-aqueous medium in the presence of methanesulphonic acid, which produces good yields and short reaction times.

Said intermediate is useful for preparing 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine of formula (I). The invention also relates to a method for preparing (I) with high purity.

MINISTRY OF  
SCIENCE AND  
TECNOLOGY

Spanish patents and trademarks Office

APPLICATION NUMBER

200202502

FILING DATE :

## APPLICATION OF PATENT OF INVENTION

NUMBER	PRIORITY PARTICULARS DATE	COUNTRY
APPLICANT(S) LABORATORIOS VITA, S.A.		
ADDRESS: Av. de Barcelona, 69. Pol. Ind. de la Font Santa NATIONALITY: SPANISH 08970 SANT JOAN DESPI, BARCELONA, SPAIN		
INVENTOR(S) PERE DALMASES BARJOAN, JORDI BESSA BELLMUNT		
INT. CL	GRAPHIC	
TITLE OF THE INVENTION PROCESS FOR PREPARING A PHARMACEUTICALLY ACTIVE COMPOUND AND FOR PREPARING ITS INTERMEDIATE		
ABSTRACT  PROCESS FOR PREPARING A PHARMACEUTICALLY ACTIVE COMPOUND AND FOR PREPARING ITS INTERMEDIATE  The invention discloses a method for preparing the intermediate 2-(2,3-dichlorophenyl)-2-(aminoguanidine)acetonitrile of formula (II), which comprises the reaction of 2,3-dichlorobenzoyl cyanide with aminoguanidine bicarbonate in non-aqueous medium in the presence of methanesulphonic acid, which produces good yields and short reaction times.  Said intermediate is useful for preparing 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine of formula (I). The invention also relates to a method for preparing (I) with high purity.		



**Process for preparing a pharmaceutically active compound  
and for preparing its intermediate**

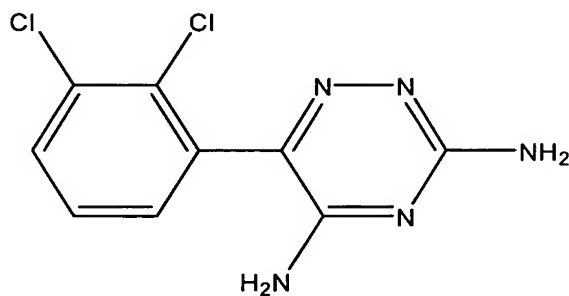
5

**Field of the invention**

This invention relates to a new method for preparing an intermediate useful in turn for preparing a pharmaceutically active compound with antiepileptic  
10 properties, and a method for making said pharmaceutically active compound.

**Background of the invention**

Patent EP 21121 describes 3,5-diamino-6-  
15 (substituted phenyl)-1,2,4-triazines which are active in central nervous system disorders such as psychiatric and neurological disorders, and are particularly useful as anticonvulsants, for example in the treatment of epilepsy. Of these, the preferred compound is 3,5-diamino-6-(2,3-  
20 dichlorophenyl)-1,2,4-triazine, of formula (I):

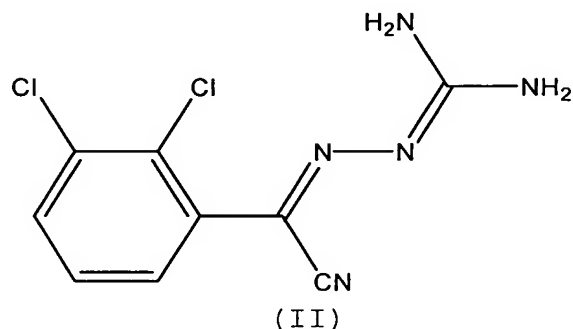


(I)

25

This compound is commonly known as lamotrigine and is marketed as an anti-epileptic drug.

The said European patent discloses the preparation of lamotrigine by the reaction of 2,3-dichlorobenzoyl cyanide with aminoguanidine bicarbonate to give the intermediate 2-(2,3-dichlorophenyl)-2-aminoguanidine acetonitrile, of formula (II):



which by cyclisation, in an aliphatic alcohol under reflux in the presence of a strong base, yields lamotrigine.

The preparation of the intermediate of formula (II) by reaction of 2,3-dichlorobenzoyl cyanide with aminoguanidine bicarbonate is carried out in said patent EP 21121 in an aqueous solution of nitric acid in the presence of dimethyl sulphoxide. Subsequently, patents EP 247892, EP 963980 and WO 0035888 described the same reaction for preparing the intermediate of formula (II), but in this case in an aqueous solution of sulphuric acid and with acetonitrile as solvent.

The method described for preparing said intermediate nevertheless has disadvantages of an environmental type, since it uses solvents such as dimethyl sulphoxide and acetonitrile, and of an economic type due to it being an excessively slow reaction. In the aqueous medium in which the reaction is carried out and under the conditions described in that method, the 2,3-

dichlorobenzoyl cyanide has a tendency to hydrolyse and its reaction with aminoguanidine bicarbonate is too slow, requiring 2 to 7 days, after which time the yield obtained is only 15% to 60%.

5

European patent application EP 1127873 has the object of improving said method for preparing the intermediate by carrying out the reaction in a non-aqueous medium using polyphosphoric acid and with acetonitrile as  
10 solvent. However, this method still presents the same environmental disadvantages, since it also uses toxic solvents, as well as economic disadvantages in that, although the reaction time has been reduced to approximately 20 h, the reaction remains slow.

15

International patent application WO 0149669 describes the same reaction for preparing the intermediate of formula (II) using 2,3-dichlorobenzoyl cyanide and aminoguanidine bicarbonate, but in this case in the  
20 presence of concentrated sulphuric acid and *p*-toluenesulphonic acid in toluene at 80°C. Although under such conditions a reduced reaction time is achieved, it is nevertheless necessary to employ high temperatures, with the disadvantages this entails, such as the formation of  
25 decomposition or degradation by-products. Moreover, this method still has disadvantages of an economic type, since the yields obtained are of the order of 50%.

Furthermore, in the methods described above for  
30 preparing the intermediate, once the reaction has finished the acid suspension is filtered directly, without taking into account the traces of hydrogen cyanide produced as a reaction by-product.

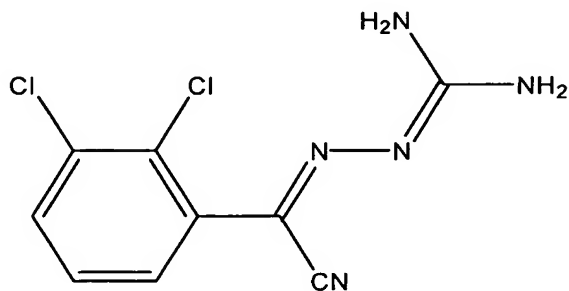
The preparation of lamotrigine by cyclisation of the intermediate of formula (II), as noted above, was initially disclosed in patent EP 21121, refluxing in an alcohol in the presence of a strong base. This cyclisation reaction was subsequently disclosed in aliphatic alcohol under reflux in the absence of a base in the following European patents: EP 247892, EP 963980, EP 1127873. However, in order to prepare an end product of high purity, patents EP 963980, WO 0035888 and WO 0149669 disclosed that following such cyclisation one or more steps of recrystallisation are required, with the disadvantages this involves, such as yield losses, following which disclosed purities of only 99.1%, or at best 99.7%, are achieved.

15

Due to all this, and taking account of the prior art described, it is still necessary provide a method for preparing the intermediate of formula (II) and, therefore, of preparing lamotrigine, which is fast, cheap, safe and offers good yields.

#### Description of the invention

A first aspect of this invention is to provide a new method for preparing the intermediate 2-(2,3-dichlorophenyl)-2-(aminoguanidine)acetonitrile, of formula (II):



(II)

which comprises the reaction of 2,3-dichlorobenzoyl cyanide with aminoguanidine bicarbonate, characterised in that it is carried out in a non-aqueous medium in the presence of methanesulfonic acid.

Surprisingly, the authors of this invention have found that the use of methanesulphonic acid in preparing the intermediate of formula (II) means that the presence of other solvents as reaction medium is not required, for the acid itself acts as reaction medium, giving rise to good yields and shorter reaction times.

The method of the invention thus overcomes the problems related with the use of solvents not recommended for use on an industrial scale due to their harmful effects for the environment. The method also allows the reaction volume to be reduced.

Alternatively, it is also possible to dissolve the initial reagent, 2,3-dichlorobenzoyl cyanide, in a solvent that permits the preparation of concentrated solutions of 2,3-dichlorobenzoyl cyanide and in which the intermediate of formula (II) is not soluble, such as toluene.

Although the method of the invention can be carried out within a temperature range of 20-80°C, it is preferable for the reaction to take place at a temperature between 30° and 60°C. This means it is a reaction that occurs at low temperatures and is, therefore, a cheaper method.

Advantageously, the method of the invention permits preparation of the intermediate of formula (II)

with high yields, of the order of 80%, at low temperatures, and in only some 5 h.

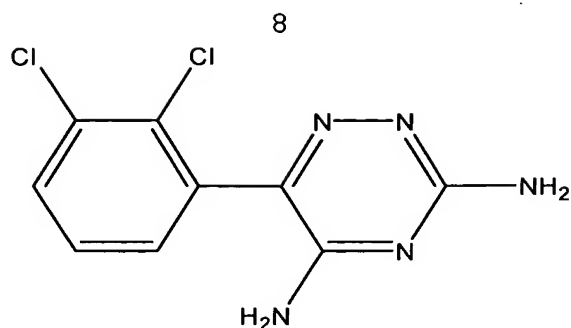
Preferably, the method of the invention comprises, 5 once the reaction has finished and before filtering and isolation of the intermediate 2-(2,3-dichlorophenyl)-2-(aminoguanidine)acetonitrile, of formula (II), by conventional methods, an additional step that comprises the addition of water and subsequent adjustment of the pH 10 of the medium until a pH higher than the pKa of the hydrogen cyanide (9.31) is achieved.

Preferably, the pH is adjusted by adding an aqueous solution of a strong base such as sodium 15 hydroxide.

Advantageously, the fact that the pH of the medium is adjusted to a pH higher than the pKa of the hydrogen cyanide allows the traces of hydrogen cyanide produced in 20 the reaction to be neutralised, which ensures filtering and isolation of the reaction product under safe conditions.

This invention also relates to a method for 25 preparing lamotrigine which comprises preparation of the intermediate of formula II as defined in the first aspect of the invention.

A second aspect of this invention is therefore to 30 provide a method for preparing the 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine, of formula (I):

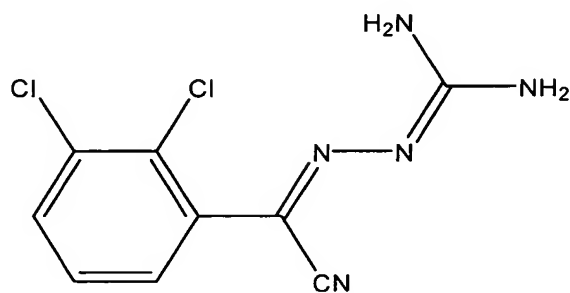


(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which comprises the following steps:

- 5           a) reaction of 2,3-dichlorobenzoyl cyanide with aminoguanidine bicarbonate in non-aqueous medium in the presence of methanesulphonic acid, to give the intermediate 2-(2,3-dichlorophenyl)-2-(aminoguanidine)acetonitrile, of formula (II):

10



(II)

- b) cyclisation of the intermediate 2-(2,3-15 dichlorophenyl)-2-(aminoguanidine)acetonitrile of formula (II) in an aliphatic alcohol or in an aliphatic alcohol/water solution under reflux and,

if desired, obtaining a pharmaceutically acceptable salt 20 thereof.

Preferably, said step b) is carried out by refluxing in an aliphatic alcohol. More preferably still, said aliphatic alcohol is chosen from between ethanol and isopropanol.

5

Advantageously, the preparation of 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine of formula (I) from the intermediate of formula (II) prepared according to the first aspect of the invention, permits a method to be  
10 carried out for preparing the compound of formula (I) with high yields and with a very high purity, even exceeding 99.9%, without any need for recrystallisation. All it needs is a washing to eliminate possible colouration from the end product.

15

### Experimental Part

20 Provided below, by way of non-restrictive explanation of the invention, are the following examples.

#### EXAMPLES OF SYNTHESIS

##### Example 1: 2-(2,3-dichlorophenyl)-2-(aminoguanidine)-acetonitrile

25 400 g (2 moles) of 2,3-dichlorobenzoyl cyanide are added to a mixture prepared from 333.6 g (2.45 moles) of aminoguanidine bicarbonate in 800 mL of methanesulphonic acid. The mixture is then heated at 45°C for 5 hours, cooled to 10°C and 2.4 L of water is added slowly,  
30 controlling exothermy at 20-30°C. The mixture is then adjusted to pH 11 with a 50% NaOH solution, filtered, the solid washed with water and dried at 45°C to yield 419.8 g (82%) of the product of the title.



NMR  $^1\text{H}$  (DMSO),  $\delta$  (ppm): 6.5- 6.9 (s, 4H,  $-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ ), 7.4 (t, 1H, ArH), 7.6 (d, 2H, ArH). M.p.= 180-183°C.

**Example 2:        2-(2,3-dichlorophenyl)-2-(aminoguanidine)-  
5 acetonitrile**

To a mixture prepared from 4.2 g (0.031 moles) of aminoguanidine bicarbonate in 10 mL of methanesulphonic acid is added a solution of 5 g (0.025 moles) 2,3-dichlorobenzoyl cyanide in 5 mL of toluene. The mixture is  
10 heated at 45°C for 10 hours, cooled to 10°C and 30 mL of water added slowly, controlling exothermy at 20-30°C. The mixture is then adjusted to pH 11 with a 40% NaOH solution, filtered, the solid washed with water and dried at 45°C to yield 5.05 g (79 %) of the product of the  
15 title.

**Example 3:        3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-  
triazine**

A mixture made up of 100 g of 2-(2,3-dichlorophenyl)-2-  
20 (aminoguanidine)-acetonitrile cyanide as prepared in Example 1 and 1000 mL of absolute ethanol is heated under reflux for 6 h. After cooling to 0-5°C the mixture is filtered, the solid obtained washed with 500 mL of absolute ethanol under reflux and dried at 80°C in a  
25 vacuum oven to yield 83 g (83%) of the product of the title.

NMR  $^1\text{H}$  (DMSO),  $\delta$  (ppm): 6.4 (s, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 6.5-7.0 (s, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 7.3-7.5 (m, 2H, ArH), 7.7 (d, 1H, ArH). M.p.=  
30 217°C.

Purity (HPLC): exceeds 99.9%.

**Example 4:        3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-  
triazine**

Following the method described in Example 3, but using 1200 mL of isopropyl alcohol instead of the 1000 mL of ethanol, 90 g (90%) of the product of the title is obtained.

5

**Example 5: 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine**

Following the method described in Example 3, but using 500 mL of isopropyl alcohol and 188 mL of water instead of the 10 1000 mL of ethanol, 82 g (82%) of the product of the title is obtained.

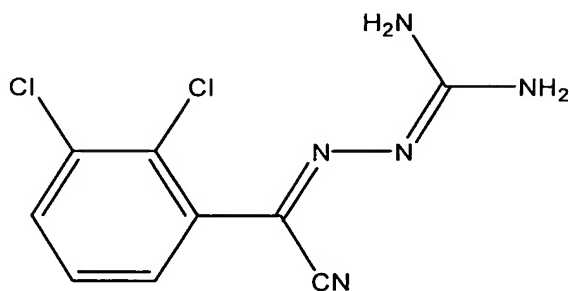
**Example 6: 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine**

15 Following the method described in Example 3, but using ethanol 96% instead of ethanol, 90 g (90%) of the product of the title is obtained.

## C L A I M S

5

1. A process for preparing the intermediate 2-(2,3-dichlorophenyl)-2-(aminoguanidine)acetonitrile, of formula (II):



10

(II)

which comprises the reaction of 2,3-dichlorobenzoyl cyanide with aminoguanidine bicarbonate, **characterised** in 15 that it is carried out in non-aqueous medium in the presence of methanesulphonic acid.

2. Process according to Claim 1, characterised in that said reaction is carried out within a temperature 20 range of 20 to 80°C.

3. Process according to Claim 2, characterised in that said reaction is carried out within a temperature range of 30 to 60°C.

25

4. Process according to Claim 1, characterised in that, once the reaction has finished, it comprises an additional step that consists in:

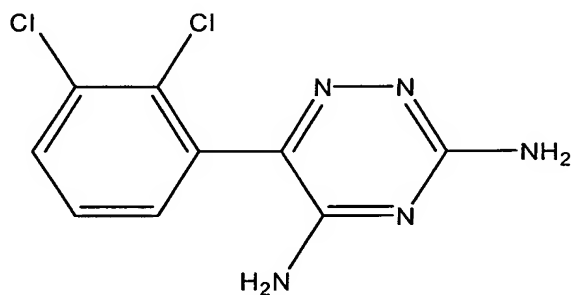
- i) addition of water; and
- ii) adjustment of the pH of the medium until a pH higher than the pKa of the hydrogen cyanide is achieved.

5

5. Process according to Claim 4, characterised in that in ii), said adjustment of the pH is carried out by adding a sodium hydroxide solution.

10

6. Process for preparing the 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine, of formula (I):



(I)

15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which comprises the following steps:

- a) preparation of the intermediate 2-(2,3-dichlorophenyl)-2-(aminoguanidine)acetonitrile, of formula (II), according to any of claims 1 to 5;
- 20 b) cyclisation of said intermediate of formula (II) in an aliphatic alcohol or in an aliphatic alcohol/water solution under reflux; and,

if desired, obtaining a pharmaceutically acceptable salt  
25 thereof.

7. Process according to Claim 6, characterised in that said aliphatic alcohol used in step b) may be chosen from between ethanol and isopropanol.